

阿尔茨海默症发病机制及治疗方法研究进展

张贺昇, 庆宏

北京理工大学生命学院, 北京 100081

摘要 阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是以 β 淀粉样蛋白斑块及神经元纤维缠结为主要病理特征的神经退行性疾病,是痴呆中最常见的一种,也是一种常见的老年人疾病。AD的发病机制可能由多种发病因素、多种通路和分子机制的相互参与引起。由于AD的发病主要同老年人有关,故研究治疗AD的方法对于提高人类健康和生活水平至关重要。虽然目前并没有一种治疗方法可以完全治愈AD,但有多种治疗策略。本文对AD的发病机制及治疗方法的研究进展进行简要综述。

关键词 阿尔茨海默症;发病机制; β 淀粉样蛋白;tau蛋白;治疗方法;治疗药物

阿尔茨海默症是一种神经退行性疾病,具有年龄相关性。德国巴伐利亚精神病学家 Alois Alzheimer 首次描述了一种神经退行性疾病的病理特征,后来人们以他的名字将此病命名为 Alzheimer's disease^[1]。阿尔茨海默症主要临床特征包括进行性记忆减退、认知功能障碍、行为障碍及日常生活能力下降等^[2]。阿尔茨海默症的主要病理特征为大脑中海马区 β 淀粉样蛋白(amyloid β peptide, A β)在细胞外沉积形成老年斑(senile plaque, SP);脑神经细胞内 tau 蛋白过度磷酸化形成神经细胞内神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs);脑皮质神经细胞减少,以及新皮层及脑血管的改变。

1 阿尔茨海默症发病机制

1.1 β 淀粉样蛋白异常沉积

A β 是机体的正常代谢产物,由 β 淀粉样蛋白前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)水解得来,正常情况 A β 的产生和降解处于平衡状态,当 APP 水解由于异常原因导致其代谢异常时,A β 会产生更多和(或)降解量减少导致其出现大量沉积。A β 的异常沉积对神经元的毒性作用在 AD 发病中有重要影响。有研究表明,A β 中 β 片层结构可促进 A β 聚集形成不溶性纤维,进一步形成难溶沉淀,导致了 SPs 生成,最终引起 AD 发生^[3]。A β 寡聚物学说支持者则认为,可溶性 A β 寡聚物毒性强于难溶的纤维状 A β 聚合物^[4]。故有关 A β 毒性的机制还需进一步研究才能确认。淀粉样蛋白假说在 20 世纪 80 年代被提出,认为是大脑中 A β 的沉积引发了后续一系列事件(神经纤维缠结、神经元死亡、炎症反应等)。在

近期的研究中麻省总医院(MGH)遗传和衰老研究部门的研究人员通过凝胶三维培养系统提供了首个明确证据证实了 A β 沉积是导致 AD 级联反应的第一步^[5]。该研究认为传统的液体三维系统无法正确的代表脑内的胶状三维环境,该研究小组利用凝胶三维培养系统培养携带 APP 基因及早老蛋白-1(Presenilin-1, PS1)基因变异的神经干细胞,如果阻断淀粉样蛋白形成步骤会阻止神经纤维缠结形成。

1.2 tau 蛋白过度磷酸化

正常机体内,tau 蛋白的磷酸化与去磷酸化处于平衡状态,当机体由于一些原因而出现异常,会使得 tau 蛋白发生过度磷酸化,此时去磷酸化速度低于磷酸化速度,机体内 tau 蛋白增加致病。对于 tau 蛋白含量与 AD 之间的关系,有研究认为是磷酸化的 tau 蛋白形成了双螺旋纤维丝,并最终形成了不溶物,影响了微管的结构和功能,但微管的结构与功能的改变与 AD 之间的联系尚不清楚,需要进行进一步的研究^[6]。还有研究显示,A β 寡聚物可以和卷曲蛋白受体结合,激活糖原合成激酶-3 β (glycogen synthesis kinase-3 beta, GSK-3 β),会导致 tau 蛋白过度磷酸化形成 NFTs^[7]。

1.3 氧化应激

氧化应激与多种神经退行性疾病(阿尔茨海默症、帕金森病等)发病有关。在氧化应激中,发挥主要作用的是过量的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS),细胞内氧化应激增强是由于 ROS/RNS 与细胞的抗氧化机制失衡引起。在 AD 发病早期,尚未形成 NFTs 前即可观察到 8-羟化脱氧鸟苷(8-hydrox-

收稿日期:2016-01-07;修回日期:2016-09-01

基金项目:国家自然科学基金项目(81671268)

作者简介:张贺昇,硕士研究生,研究方向为神经生物学,电子信箱:349506302@qq.com;庆宏,教授,研究方向为神经生物学,电子信箱:hqing@bit.edu.cn

引用格式:张贺昇,庆宏.阿尔茨海默症发病机制及治疗方法研究进展[J].科技导报,2017,35(10):52-63;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.10.007

yl deoxyguanosine, 8-OHdG)与8-OHG的增高,而8-OHdG是敏感的DNA氧化损伤标志物,8-OHG是RNA氧化损伤标志物。在AD患者的脑脊液、血液和尿液中的异前列烷含量明显增高,而异前列烷是体内脂质过氧化的特异性标记物,且其质量浓度与疾病的严重程度相关,说明氧化应激与AD有明确的相关性,甚至可以作为AD的一个早期指标,同时,AD发病时糖基化、羰基化及硝基化等氧化应激标志物的产生或含量也会增加^[8]。

1.4 炎症反应

在AD患者脑中小胶质细胞介导的炎症反应是AD显著病理特点之一。在Aβ刺激下,小胶质细胞诱导炎症因子的分泌,其中肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、干扰素γ(interferon γ, IFN-γ)既有神经毒性,又可降低胰岛素降解酶,而胰岛素降解酶是降解Aβ的关键酶。中枢神经系统(central nervous system, CNS)中补体系统发挥着重要作用,可以维持微环境的平衡,但在AD进程中,补体起到了相反的作用。当补体系统激活时,将会发生级联反应从而产生更多的有毒物质,如膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)可以使得细胞溶解,进而导致更严重的炎症反应。在AD患者尸检中可以找到MAC存在的免疫组织化学的证据^[9]。星形胶质细胞在CNS中的作用尚不明确,但体外实验中发现星形胶质细胞可以释放具有神经毒性的物质,具体机

制尚不明确^[10]。炎症反应可以促进Aβ的沉积,进一步导致神经元丢失和认知功能障碍,在AD发展过程中起重要作用,其中神经胶质细胞释放促炎症细胞因子能进一步激活未活化的神经胶质细胞,使得炎症反应更加剧烈,损伤的神经元被神经胶质细胞代替,不断加剧神经元的损伤和突触功能的异常。在炎症的环境下,神经元细胞也有可能通过自身代谢产生更多的Aβ,进一步扩大炎症反应^[11]。神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞之间的相互影响促使了AD病理现象的产生。但炎症因子在AD中的作用机制至今仍未完全清楚。

2 AD治疗策略研究进展

到目前为止,所有药物治疗AD只能在一定程度上改善AD的症状(如:调节神经元兴奋传导、减缓AD患者认知障碍等),并不能改变AD患者的发病进程从而治愈AD。研究者们不仅仅研究药物同时也通过其他一些方面进行研究以发现新的治疗策略。

2.1 药物治疗

目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的药物只有两类:胆碱酯酶抑制剂以及美金刚(NMDA受体拮抗剂)^[12]。这两种药物只能一定程度上缓解AD的症状但不能治愈AD。其他类型的药物有许多仍在临床实验中,还有部分药物由于多种原因已经终止(表1)^[13]。

表1 至今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情

Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs

药物名称	化合物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
RVT-101	SB-742457, GSK 742457	2, 2	Axovant Sciences Ltd.	其他神经传导物质	小分子	—
AAB-003	PF-05236812	1	Janssen, Pfizer	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
AADvac-1	Axon peptide 108 conjugated to KLH	1	Axon Neuroscience SE	Tau	免疫疗法 (主动免疫)	—
ABT 418	—	Discontinued	—	胆碱能系统	小分子	—
ABT-089	—	Discontinued	Abbott Laboratories	胆碱能系统	小分子	—
ABT-126	—	2	AbbVie	胆碱能系统	小分子	—
ABT-288	—	Discontinued	AbbVie	其他神经传导物质	小分子	—
ABT-384	—	Discontinued	AbbVie	其他	小分子	—
ABT-957	—	1	AbbVie	其他	小分子	—
AC-1204	Caprylic triglyceride, Long-chain triglycerides	2/3	Accera, Inc.	其他	膳食补充剂	—
Acetyl-l-carnitine HCl	ALCAR	Discontinued	Sigma-Tau Pharmaceuticals	其他	膳食补充剂	—
ACI-24	Pal1-15 acetate salt	1/2	AC Immune SA	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (主动免疫)	—
ACI-35	—	1	AC Immune SA, Janssen	tau	免疫疗法 (主动免疫)	—
Acitretin	Soriatane, Neotigason, RO 101670	2	Stiefel Laboratories, Inc.	淀粉样蛋白相关	小分子	牛皮癣(美国)
Aducanumab	BIIB037	1	Biogen	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
AF 102B	cevimeline HCL, Evoxac™	Discontinued	SnowBrand Pharmaceuticals, Inc.	胆碱能系统	小分子	干燥综合症 中口干的治疗

表1 至今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)
Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
Affitope AD02	—	2	AFFiRiS AG	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (主动免疫)	—
Allopregnanolone	3 α , 5 α - tetrahydroprogesterone, 3 α -hydroxy-5 α - pregnan-20-one	1	—	其他神经传导 物质, 其他	小分子	—
Alpha- Tocopherol	Vitamin E	3	—	其他	膳食补充剂	—
Alzhemed™	Vivimind™, Tramiprosate, NC-531, homotaurine, 3-APS	Inactive	Neurochem, Inc.	淀粉样蛋白相关	膳食补充剂	—
AN-1792	AIP 001	Discontinued	Janssen, Pfizer	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (主动免疫)	—
Anavex 2-73	—	1	Anavex Life Science Corp.	其他	小分子	—
Atomoxetine	ATX, Strattera	Discontinued	Eli Lilly & Co.	其他神经传导物质	小分子	ADHD(美国)
Atorvastatin	Lipitor™, Zatorol®, Sortis®, Tahor®	Inactive	Pfizer	胆固醇	小分子	高胆固醇血症
Avagacestat	BMS-708163	Discontinued	Bristol-Myers Squibb	淀粉样蛋白相关	小分子	—
AVP-923	Nuedexta, Zenvia	2, 3, 3	Avanir Pharmaceuticals	其他神经传导 物质	小分子	—
AZD1446	TC-6683	Discontinued	AstraZeneca, Targacept	胆碱能系统	小分子	—
AZD3293	BACE inhibitor, LY3314814	2/3	AstraZeneca	淀粉样蛋白相关	小分子	—
AZD3480	ispronicline, TC-1734	Inactive	AstraZeneca, Targacept	胆碱能系统	小分子	—
Azeliragon	PF-04494700, TTP488	3	Pfizer, TransTech Pharma, Inc.	淀粉样蛋白相关, 炎症	小分子	—
BAN2401	—	2	Biogen, Eisai Co., Ltd.	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
Bapineuzumab	AAB-001	Discontinued	Janssen, Pfizer	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
Besipirdine HCl	HP 749	Discontinued	Aventis Pharmaceuticals, Inc. (was Hoechst)	其他神经传导物质	小分子	—
BI 1181181	VTP 37948, BACE inhibitor	1	Boehringer Ingelheim, Vitae Pharmaceuticals	淀粉样蛋白相关	小分子	—
Brexiprazole	OPC 34712	3	H. Lundbeck, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	其他神经传导物质	小分子	—
CAD106	—	2	Novartis Pharmaceuticals Corporation	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (主动免疫)	—
Carvedilol	Coreg, Artist, Aucardic, Dilatrend, Kredex	4	Procter & Gamble	未知	小分子	高血压, 心脏 衰竭, 心绞痛
Celecoxib	Celebrex	Discontinued	Pfizer	炎症	小分子	疼痛, 关节炎

表1 至今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)

Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
CERE-110	Nerve Growth Factor gene therapy	2	Ceregene, Inc.	其他	基因/干细胞	—
Cerebrolysin	—	2	Ebewe Pharmaceutical	其他	其他	—
CHF 5074	—	2, Inactive	CereSpir™ Incorporated, Chiesi Pharmaceuticals Inc.	淀粉样蛋白相关, 炎症, 其他	小分子	—
Circadin	—	2	Neurim Pharmaceuticals Ltd.	其他	小分子	失眠(美国)
Clioquinol	iodochlorhydroxyquin, PBT-1	Discontinued	Prana Biotechnology Limited	淀粉样蛋白相关, 金属离子	小分子	—
COGNISHunt™	—	Inactive	—	其他	程序干预	—
Continuous Positive Airway Pressure	CPAP	3	—	未知	程序干预	睡眠呼吸暂停(美国)
Crenezumab	MABT5102A, RG7412	2	Genentech	淀粉样蛋白相关	免疫疗法(被动免疫)	—
Curcumin	diferuloylmethane, Longvida™	2	Verdure Sciences	其他, 未知	膳食补充剂	—
CX516	Ampalex	Discontinued	Cortex Pharmaceuticals, Inc.	其他神经传导物质	小分子	—
Dapsone	Avlosulfon, Diaminodiphenylsulfone, DDS	Inactive	Immune Network Ltd.	其他	小分子	麻风病, 疟疾, 一些细菌性皮肤感染
Deep Brain Stimulation-fornix	—	2	Functional Neuromodulation Ltd	未知	程序干预	—
Dimebon	Dimebolin, Latrepirdine, Pf-01913539	Discontinued	Medivation, Inc.	其他神经传导物质, 未知	小分子	抗组胺(俄罗斯)
Docosahexaenoic Acid (DHA)	Omega 3 fatty acid	4	Martek Biosciences Corporation, NeuroBioPharm, Inc.	其他	膳食补充剂	—
Donepezil	Aricept™, Donepezil hydrochloride, Eranz®, E 2020	Approved, 3, 2, 3	Eisai Co., Ltd., Pfizer	胆碱能系统	小分子	AD
E2609	BACE inhibitor	2	Biogen, Eisai Co., Ltd.	淀粉样蛋白相关	小分子	—
EHT 0202	Etazolate	2	ExonHit Therapeutics	其他	小分子	—
ELND005	AZD-103, Scyllo-inositol, cyclohexane-1,2,3,4,5,6-hexol	2	Elan Corporation, Speranza Therapeutics	淀粉样蛋白相关	小分子	—
Encenicline	EVP-6124, MT-4666, α7-nAChR agonist	3, 3	FORUM Pharmaceuticals Inc. (was EnVivo), Mitsubishi Tanabe Pharma	胆碱能系统	小分子	—
Epigallocatechin Gallate (EGCG)	Sunphenon EGCg	2/3, 2, 3	Taiyo International	淀粉样蛋白相关, 炎症, 其他	膳食补充剂	—
Epothilone D	BMS-241027	Discontinued	Bristol-Myers Squibb	Tau	小分子	—
Eptastigmine	MF 201	Discontinued	Mediolanum	胆碱能系统	小分子	—

表1 迄今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)
Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
Estrogen	Premarin™	Discontinued		其他	其他	激素替代疗法
Etanercept	Enbrel™	2	Amgen, Inc., Pfizer	炎症	免疫疗法 (被动免疫)	类风湿关节炎, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎
EVP-0962	EVP 0015962	2, 2	FORUM Pharmaceuticals Inc. (was EnVivo)	淀粉样蛋白相关	小分子	—
Exendin-4	Exenatide, Byetta, Bydureon	2	—	其他	小分子	糖尿病(美国)
Flurizan™	tarenflurbil, r-flurbiprofen, MPC-7869	Discontinued	Myriad Genetics & Laboratories	淀粉样蛋白相关	小分子	—
G-CSF	Filgrastim	2	—	其他	小分子	中性粒细胞减少(美国)
Galantamine	Razadyne™, Reminyl™, Nivalin®	Approved	Janssen, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Sanochemia Pharmazeutika, Shire, Takeda Pharmaceutical Company	胆碱能系统	小分子	轻度至中度AD
Gammagard™	Intravenous Immunoglobulin, IVIg	Discontinued	Baxter Healthcare	淀粉样蛋白相关, 炎症	免疫疗法 (被动免疫)	免疫缺陷
Gamunex	Intravenous Immunoglobulin, Human Albumin Combined With Flebogamma	2/3	Grifols Biologicals Inc.	淀粉样蛋白相关, 炎症	免疫疗法 (被动免疫)	免疫缺陷, 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病
Gantenerumab	RO4909832, RG1450	3	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Hoffmann-La Roche	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
GC 021109	—	1	GliaCure	炎症	小分子	—
GLN-1062	Memogain	1	Galantos Pharma, Neurodyn	胆碱能系统	小分子	—
GSK239512	—	Discontinued	GlaxoSmithKline (GSK)	其他神经传导物质	小分子	—
GSK2647544	GSK-2647544	1	GlaxoSmithKline (GSK)	胆固醇	小分子	—
GSK933776	—	Inactive	GlaxoSmithKline (GSK)	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
HF0220	—	Discontinued	Newron	炎症	小分子	—
Huperzine A	ZT-1, DEBIO 9902, Qian ceng ta, Cerebra capsule, Pharmassure Memorall capsule	Inactive	Debiopharm Group™, Neuro-Hitech, Inc.	胆碱能系统	小分子, 膳食补充剂	—
Ibuprofen	Advil™, Nuprin™, Motrin™	Discontinued	—	淀粉样蛋白相关, 炎症	小分子	疼痛, 发烧
Idalopirdine	Lu AE58054, SGS 518	3, Inactive	Eli Lilly & Co., H. Lundbeck, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	其他神经传导物质	小分子	—
Idebenone	Catena, Sovrima	Discontinued	Takeda Pharmaceutical Company	其他	小分子	—
JNJ-54861911	BACE inhibitor	2	Janssen, Shionogi Pharma	淀粉样蛋白相关	小分子	—

表1 迄今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)
 Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
Ketasyn	Axona, Caprylic Acid, AC-1202	4	Accera, Inc.	其他	膳食补充剂	—
Leuprolide	Leuprolide acetate	Discontinued	—	其他	其他	—
Linopirdine	DuP996	Discontinued	—	其他	小分子	—
Liraglutide	Victoza™	2	Novo Nordisk A/S	其他	小分子	—
Lornoxicam	—	Discontinued	JSW Lifesciences	炎症	小分子	疼痛(美国)
LU25-109	—	Discontinued	—	胆碱能系统	小分子	—
LY2886721	BACE inhibitor	Discontinued	Eli Lilly & Co.	淀粉样蛋白相关	小分子	—
LY3002813	N3pG-A β Monoclonal Antibody	1	Eli Lilly & Co.	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
Masitinib	Masivet, Kinavet, AB1010, Masitinib mesylate	3,3	AB Science	其他	小分子	—
MEDI1814	—	1	AstraZeneca	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
Melatonin	—	2	—	其他	膳食补充剂	—
MEM 1003	BAY Z 4406	Discontinued	Memory Pharmaceuticals Corporation	其他	小分子	—
Memantine	Ebixa™, Namenda™, Axura®, Akatinol®, Memary®	Approved	Forest Laboratories, Inc., H. Lundbeck, Merz Pharma	其他神经传导物质	小分子	AD
Metrifonate	Trichlorfon	Discontinued	—	胆碱能系统	小分子	—
Milameline	CI 979	Discontinued	Aventis Pharmaceuticals, Inc. (was Hoechst)	胆碱能系统	小分子	—
Minocycline	Solodyn, Arestin, Minocin, Dynacin	2	—	炎症	小分子	—
MK-7622	—	2	Merck	未知	小分子	—
MKC-231	—	Inactive	Mitsubishi Tanabe Pharma	未知	小分子	—
MSDC-0160	Mitoglitazone	2	Metabolic Solutions Development Company	其他	小分子	—
Naproxen	Aleve™, Anaprox™, Naprosyn™	Discontinued	Procter & Gamble, Roche	炎症	小分子	减轻疼痛, 发烧, 炎症, 僵硬的非处方药
Nasal Insulin	Detemir, Levemir, Humulin, Novolin	2,2,2,2	—	淀粉样蛋白相关, 其他	小分子, 其他	糖尿病
Nefiracetam	—	Discontinued	Daiichi Sankyo Pharmaceuticals	胆碱能系统	小分子	—
NeoTrofin	AIT-082, leteprinin	Discontinued	NeoTherapeutics, Inc.	未知	小分子	—
Neramexane	MRZ 2/579	Discontinued	Forest Laboratories, Inc., Merck	其他神经传导物质	小分子	—
NGX267	AF267B	Inactive	TorreyPines Therapeutics, Inc.	胆碱能系统	小分子	—

表1 至今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)
Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
NIC5-15	Pinitol, D-Pinitol	2	Humanetics Pharmaceuticals Corporation	淀粉样蛋白 相关,其他	小分子,膳食 补充剂	—
Nicotinamide	Enduramide, Niacinamide, Nicotinic acid amide, Vitamin B3	2	—	其他	小分子	—
Nilvadipine	Nilvad, Nivadil, ARC029	3	Archer Pharmaceuticals, Inc.	其他	小分子	—
NS2330	Tesofensine	Discontinued	NeuroSearch A/S	其他神经传导物质	小分子	—
Octagam®	Intravenous Immunoglobulin, NewGam	2,2	Octapharma	淀粉样蛋白 相关,炎症	免疫疗法 (被动免疫)	—
ORM-12741	—	2	Orion Pharma	其他神经传导物质	小分子	—
PBT2	PBT-2	2,2	Prana Biotechnology Limited	淀粉样蛋白 相关,金属离子	小分子	—
PF- 05212377	PF-5212377, WYE- 103760, SAM-760	2	Pfizer	其他神经传导物质	小分子	—
Phenserine	—	Inactive	TorreyPines Therapeutics, Inc.	胆碱能系统	小分子	—
Physostigmin e Salicylate	Synapton	Discontinued	Forest Laboratories, Inc.	胆碱能系统	小分子	—
Ponezumab	PF-04360365	Discontinued, 2	Pfizer	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
PQ912	—	2	Probiodrug AG	淀粉样蛋白相关,炎症	小分子	—
Prazosin	Prazosin hydrochloride, Minipress, Hypovase, Vasoflex	4	—	其他神经传导物质	小分子	高血压
Prednisone	—	Discontinued	—	炎症	小分子	—
Propentofyllin e	HWA 285, PPF	Discontinued	—	未知	小分子	—
PRX-03140	Potassium salt	Inactive	Epix Pharmaceuticals	其他	小分子	—
R- pramipexole	RPPX, Dexamipexole, KNS-760704, BIIB 050	2, Discontinued	Biogen, Knopp Biosciences LLC, Virginia Commonwealth University	其他神经传导物质, 其他	小分子	—
Rember™	Methylene Blue, methylthioninium (MT), TRx-0014, Tau aggregation inhibitor (TAI)	Discontinued	TauRx Therapeutics Ltd	Tau	小分子	用于治疗症 疾和高铁血 红蛋白血症
Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation	rTMS	2	Neuronix Ltd	其他	程序干预	—
Resveratrol	trans-3, 4', 5- trihydroxystilbene	3,4	—	其他	小分子,膳食 补充剂	—
RG1577	RO4602522	2	Evotech AG, Roche	其他神经传导物质,其 他	小分子	—
RG3487	RO5313534, MEM 3454	Inactive	Roche	胆碱能系统	小分子	—

表1 至今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)

Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
RG7129	RO5508887, BACE Inhibitor	Discontinued	Roche	淀粉样蛋白相关	小分子	—
RG7345	RO6926496	1	Roche	Tau	免疫疗法 (被动免疫)	—
Rilapladib	SB-659032	2	GlaxoSmithKline (GSK)	其他	小分子	—
Riluzole	Rilutek [®] , RP 54274	2, Discontinued, Approved, Discontinued	Sanofi	其他神经传导 物质,其他	小分子	ALS(多国)
Rivastigmine	Exelon [™] , Rivastigmine tartrate, Rivastach [®] Patch, Prometax [®] , SDZ ENA 713	Approved	Novartis Pharmaceuticals Corporation	胆碱能系统	小分子	轻度至中度 AD和轻度 至中度痴呆 有关PD
Rofecoxib	Vioxx [™]	Discontinued	Merck	炎症	小分子	从市场上 撤回
Rosiglitazone	Rosiglitazone maleate	Discontinued	GlaxoSmithKline (GSK)	其他	小分子	—
Sabeluzole	R58735	Inactive	—	未知	小分子	—
SAR110894D		2	Sanofi	其他	小分子	—
SAR228810		1	Sanofi	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
Saracatinib	AZD0530	2	AstraZeneca	其他	小分子	—
Sargramostim	Leukine [®] , GM-CSF	2	Genzyme, Sanofi	炎症,其他,未知	其他	刺激骨髓
SB 202026	Memric	Discontinued	—	其他神经传导物质	小分子	—
Semagacestat	LY450139 Dihydrate, hydroxylvaleryl monobenzocaprolactam	Discontinued	Eli Lilly & Co.	淀粉样蛋白相关	小分子	—
SGS-742	CGP-36742,DVD-742	Discontinued	Novartis Pharmaceuticals Corporation, Saegis Pharmaceuticals, Inc.	其他神经传导物质	小分子	—
Simvastatin	Zocor [®] , Lipex [®] , Lipovas [®] , Denan [®]	Inactive, 4	Merck	胆固醇	小分子	高胆固醇血症,糖尿病 性心脏病
Solanezumab	LY2062430	3	Eli Lilly & Co.	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (被动免疫)	—
ST101	ZSET1446	Inactive	Sonexa Therapeutics, Inc.	未知	小分子	—
Suritazole	MD 26479	Discontinued	Aventis Pharmaceuticals, Inc. (was Hoechst)	其他神经传导物质	小分子	—
T-817MA	T 817MA	2	Toyama Chemical Co., Ltd.	其他,未知	小分子	—
Tacrine	Cognex [™]	Approved	Pfizer, Shionogi Pharma	胆碱能系统	小分子	—
Thalidomide	Thalomid [®]	2/3	Celgene Corporation	淀粉样蛋白 相关,炎症	小分子	—

表1 至今为止FDA批准研究的治疗AD药物详情(续)
Table 1 Details of FDA approval for the study of the treatment of AD drugs (continued)

药物名称	药物名称	FDA 状态	公司	药物靶点	治疗类型	批准用处
Tideglusib	NP031112, Nypta®, Zentylor™, Glycogen synthase kinase 3 inhibitor, NP12	Discontinued	Zeltia Group	Tau	小分子	—
TPI 287		1, 1, 1	Cortice Biosciences	Tau	小分子	
TRx0237	LMT-X, Methylene Blue, Tau aggregation inhibitor (TAI)	3, 3	TauRx Therapeutics Ltd	Tau	小分子	用于治疗疾 疾和高铁血 红蛋白血症
Valproate	Depakote, Depakene, Valproic acid, Divalproex sodium	Inactive	Abbott Laboratories	其他神经传导物 质	小分子	癫痫, 双相 情感障碍, 偏头痛
Vanutide crdificar	ACC-001, PF-05236806	Discontinued	Janssen	淀粉样蛋白相关	免疫疗法 (主动免疫)	—
Varenicline	Champix™, Chantix™, Varenicline tartrate, CP-526, 555, Alpha4 beta2 nicotinic receptor agonist	Discontinued	Pfizer	胆碱能系统	小分子	戒烟
Verubecestat	MK-8931, MK-8931-009, BACE inhibitor	3	Merck	淀粉样蛋白相关	小分子	—

注: FDA批准研究的药物中以Aβ为靶点的药物研究共45种, 为所有药物中最多, 但至今并未有获得FDA批准上市的药物, 部分药物由于对人体有较大副作用导致研究终止。获得FDA批准上市的药物中4种以胆碱能系统为药物靶点(Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, Tacrine), 1种以其他神经递质为药物靶点(Memantine)。本表资料来源于alzforum.org。

乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChE-I)是一类应用于轻度到中度痴呆及其他形式的老年痴呆症的治疗药物, 其中3种药物: 多奈哌齐、加兰他敏和利凡斯的明在治疗中度痴呆有较好的疗效^[14]。

N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)拮抗剂通过减缓兴奋性神经递质谷氨酸的传递, 降低对神经细胞的过度持续兴奋度, 发挥神经细胞保护作用^[15]。其中美金刚对中至重度AD有一定治疗效果, 可适当改善患者认知功能。

20世纪90年代, 在证实炎症和AD密切相关之后, 药物研发领域开展了大量的临床研究来考察已有的非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)对AD的治疗效果。然而这些常规的炎症抑制剂未能在治疗AD上产生理想的治疗效果。这种结果是由于这些药物是针对外周炎症而非神经炎症开发; 加之用药时间、剂量的不准确及药物并非针对大脑部位, 无法穿透血脑屏障所导致的^[16]。目前也有部分使用中药治疗阿尔茨海默症的相关研究。

丹参酮是从中药丹参中提取到的脂溶性二萜酮类化合物。研究人员通过Aβ蛋白注射建立AD大鼠模型, 使用丹参酮进行干预, 发现丹参酮干预的AD大鼠较对照组学习记忆能力有显著提高, 并使AD大鼠颞叶内iNOS, MMP-2有显著性降低, 其中iNOS与AD病理过程中神经毒性有关, MMP-2与Aβ代谢有关, 丹参酮的具体作用机制仍需进一步研究阐明^[17]。

抑肝散由七味中药组成, 分别为钩藤、柴胡、茯苓、白术、川芎、当归、甘草(质量比为3:4:2:4:1.5:3:3)。有文献报导, 抑肝散对Aβ诱导产生的神经毒性具有保护作用^[18], Tateno等^[19]研究表明, 在对只含Aβ的大鼠皮质神经元中加入抑肝散可以抑制神经元减少; Fujiwara等^[20]研究表明抑肝散可以对体内及体外的Aβ聚集产生抑制作用, 其机理与抑肝散中钩藤有关, 钩藤被证实可以抑制Aβ聚集并降解已形成的Aβ纤维。

独活是中医常用的祛湿类药物, 有一定抑制免疫炎症损伤的作用。有研究表明独活可以使得脑中注射Aβ大鼠的NF-κB, IL-6, IL-1β有显著降低, 可降低大鼠脑内的炎症反应^[21]。

京尼平苷是一种环烯醚萜葡萄糖苷类, 有一定的保护神经系统的作用。研究表明, 使用京尼平苷预处理鱼藤酮诱导的原代神经细胞可以改善神经细胞细胞膜完整性, 起到保护神经细胞的作用, 其机理可能为增强了原代神经细胞抗凋亡能力^[22]。

淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要成分, 有研究人员发现, 9月大的Tg2576小鼠(含有瑞典AD突变基因)经过淫羊藿苷(60 mg/(kg·d))处理3个月后, 其空间记忆能力有所改善, ELISA与Western Blot结果也表明其脑内Aβ、APP减少, 同时齿状回区Brdu/NeuN双阳性细胞较不给药组有显著增加。说明了淫羊藿苷对于AD治疗具有潜在的价值^[23]。

多种中药或其组成部分均可以一定程度的改善AD患者的症状,中药的多靶点、低毒性的特性使其在治疗AD方面具有一定价值,但是对于中药主要作用成分及其作用机理需要进一步阐明。

2.2 降低雷帕霉素水平

研究发现,在AD患者中哺乳动物靶标的雷帕霉素(mTOR)水平的升高,且mTOR水平升高也与糖尿病和衰老相关,而这两个因素也是AD致病的危险因素。但高水平的mTOR与AD相关的认知缺陷之间的关系至今还没有清楚的解释。

Caccamo等^[24]通过基因手段降低了Tg2576鼠(一种研究AD常用的模型动物)脑中mTOR的水平。他们发现抑制mTOR的水平能够降低A β 沉淀并能对记忆缺陷产生一定的治疗效果。其机制是由于mTOR水平的降低能够导致自噬诱导的增加并能够使Tg2576鼠海马马基基因表达水平恢复至野生型的表达水平。

这项研究表明高水平的mTOR作为一个尚未明确的潜在因素引起了基因表达的紊乱及AD相关的认知缺陷。高水平的mTOR可能是衰老导致阿尔茨海默病的分子通路,这为治疗阿尔茨海默病提供了新的靶标。

2.3 维生素D

Durk等^[25]发现维生素D受体(VDR)能够减少脑中AD相关的可溶与不可溶的 β -淀粉样蛋白。VD主要通过结合VDR调节相关基因的表达发挥作用。在脑中,VDR通过调节神经生长因子、钙结合蛋白、电压门控钙离子通道等,影响一些基因的表达,进而影响脑的发育。缺乏VD会导致神经发育问题的风险,而AD患者中VD水平也较常人更低。

Durk等通过使用VDR内源性活性配体即 $1\alpha, 25$ -二羟维生素D3($1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$)对两种人源APP表达模型:Tg2576和TgCRND8小鼠进行了短期治疗,使得脑中P-糖蛋白升高、可溶性A β 水平降低。而 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 对TgCRND8小鼠的长期治疗发现,TgCRND8小鼠脑中的A β 斑块出现了显著性的降低,在TgCRND8小鼠海马中,由于药物处理后VDR的聚集及P-糖蛋白的诱导,会提升小鼠条件性恐惧记忆。

研究发现,如果小鼠喂食缺乏VD的食物,其脑内P-糖蛋白水平降低,但在补充VDR配体后,P-糖蛋白水平恢复正常。该研究表明,VDR在预防和治疗AD中可以作为一个重要的治疗目标。

2.4 中枢神经系统轴突再生

一直以来,人们认为哺乳动物中枢神经系统中轴突损坏后是无法再生的,但有研究表明哺乳动物CNS轴突有再生的可能。研究人员发现,CAST小鼠CNS轴突在损伤或中风后有较强的再生能力,通过遗传分析发现,CAST小鼠的这种能力是由于其可以高表达信号转导蛋白激活素^[26]。

在外周神经系统中,轴突损伤后可以再生,但在中枢神经系统中,由于髓鞘环境会产生抑制轴突生长的因子,故而

其在损坏后无法再生。Omura等^[26]希望找到CNS中损伤轴突可以再生的基因进而可能发现对神经退行性疾病的新治疗方法。在对比多种品系的小鼠后,他们最终发现CAST小鼠拥有较强的CNS轴突再生能力。研究发现,CAST小鼠TGF- β 通路中基因激活素含量很高。如果使用激活素受体抑制剂处理CAST小鼠,其轴突再生能力会下降,而对C57 Black小鼠使用激活素则可以使其CNS轴突再生能力上升。上述研究或许可以作为对AD患者CNS轴突再生治疗的启发。

2.5 免疫疗法

在清除A β 斑块的策略中,免疫疗法被很多人提及。免疫疗法分为主动免疫及被动免疫。主动免疫指注射A β 疫苗进行免疫,而被动免疫指使用抗A β 抗体进行治疗。其中主动免疫会引起T细胞应答,不易控制,并有可能引发神经炎症,有报道称,一种主动免疫A β 药物在临床2期实验中由于引发部分患者中枢神经炎症而停止^[27]。因此目前更多的实验采用被动免疫的方法,这样可以不引起T细胞应答,并通过中和血液中A β 进而使得脑中A β 向外周流动达到减少脑内A β 含量的目的,但这一方法有可能引起一些如脑出血/水肿等不良事件^[28]。同时,免疫疗法如何穿过血脑屏障也是一个较为严峻的问题。

3 AD治疗研究的展望

目前对于AD治疗的研究主要关注点都是以单一靶点为靶点进行药物筛选,这样可能会导致成功率的下降。以多位点为靶点通过多位点的相互作用从而起到减缓乃至治愈AD的研究是存在可行性的,或许也是在目前研究遇到瓶颈时可以展开的思路。同时,目前对于AD中细胞信号通路的研究也较少,通过调节信号通路使得神经元存活也是一种可尝试的治疗策略。同时,有研究表明在老年人海马区血脑屏障会发生损坏,这个结果是否表明由于AD病人的血脑屏障存在损伤从而在AD病人治疗中可以使用原本无法通过血脑屏障的药物或大分子进行治疗^[29]。近期研究中发现,APP还有一种酶解模式会生成淀粉样蛋白 η (A η),A η 可以降低脑神经细胞活性,从而中和A β 的作用,这在今后的研究中可以提供新的思路^[30]。在生物、化学方法的尝试外,或许还可以进行物理方法的尝试,通过物理刺激来调节突触可塑性等。AD的发病机制尚未完全探索清楚,在更深入地了解AD的发病机制之后可以进行更多样的治疗策略的尝试。

4 结论

目前,AD在其发病机制上的研究取得了很大进展,但是神经元的变性、凋亡、直至最后死亡是一个及其复杂的过程,其中包含多种因素相互影响,因此对于AD发生发展的研究还需要更深入的探索。

AD的治疗方法依然还在摸索阶段,目前来说,直接从清除A β 或tau的药物尚未有被批准上市的案例,且即使其通过

FDA 批准,也无法对已经损伤的神经元进行修复,无法有效挽救患者的记忆。改变临床试验的范围、寻找通过药物治愈或缓解 AD 的有效靶点,寻找预防及早期诊断 AD 的方法等将成为近些年研究人员重点关注的方面。

参考文献 (References)

- [1] Goedert M, Spillantini M G. A century of Alzheimer's disease[J]. *Science*, 2006, 314(5800): 777-781.
- [2] 赵娟. BACE 基因在阿尔兹海默症中作用机制的研究[D]. 北京: 北京理工大学, 2008.
Zhao Juan. Study on the mechanism of BACE gene in Alzheimer's disease [D]. Beijing: Beijing Institute of Technology, 2008.
- [3] 赵丽波, 付宏娟, 张健莉. 阿尔兹海默病发生机制的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(24): 4997-4998.
Zhao Libo, Fu Hongjuan, Zhang Jianli. Research progress on pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2011, 31(24): 4997-4998.
- [4] Viola K L, Velasco P T, Klein W L. Why Alzheimer's is a disease of memory: The attack on synapses by A beta oligomers(ADDLs)[J]. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 2008,12(1): 51S-57S.
- [5] Choi S H, Kim Y H, Hebsich M, et al. A three-dimensional human neural cell culture model of Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 274-278.
- [6] 王玲, 朱鸣峰. 阿尔兹海默病发病机制的研究进展[J]. *吉林医学*, 2013, 34(3): 531-532.
Wang Ling, Zhu Mingfeng. Research Progress on pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Jilin Medical Journal*, 2013, 34(3): 531-532.
- [7] Sakono M, Zako T. Amyloid oligomers: Formation and toxicity of Abeta oligomers[J]. *FEBS Journal*, 2010, 277(6): 1348-1358.
- [8] 刘晓杰, 杨威, 祁金顺. 氧化应激与阿尔兹海默病[J]. *生理学报*, 2012, 64(1): 87-95.
Liu Xiaojie, Yang Wei, Qi Jinshun. Oxidative stress and Alzheimer's disease[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2012, 64(1): 87-95.
- [9] McGeer P L, Rogers J, McGeer E G. Inflammation, anti-inflammatory agents and Alzheimer disease: the last 12 years[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2006, 9(Suppl 3): 271-276.
- [10] McGeer E G, McGeer P L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 19(1): 355-361.
- [11] Sastre M, Walter J, Gentleman S M. Interactions between APP secretases and inflammatory mediators[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2008, 5(1): 1.
- [12] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2011, 7(3): 137-152.
- [13] Jia Q, Deng Y, Qing H. Potential therapeutic strategies for Alzheimer's disease targeting or beyond β -amyloid: insights from clinical trials[J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014.
- [14] Frölich L. Outcomes for clinical trials in mild-to-moderate dementia to evaluate drugs with presumably symptomatic effects[J]. *The Journal of nutrition, Health & Aging*, 2007, 11(4): 357.
- [15] Melnikova I. Therapies for Alzheimer's disease[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6(5): 341-342.
- [16] Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: Driving force, bystander or beneficial response?[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(9): 1005-1015.
- [17] 蒋平, 孙秀佳, 向正华, 等. 丹参酮对于阿尔兹海默症大鼠颞叶 iNOS, MMP-2 表达的影响及机理研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(18): 3401-3404.
Jiang Ping, Sun Xiujia, Xiang Zhenghua et al. The effect of tanshinone on the expression of iNOS, MMP-2 in temporal of Alzheimer's disease model rats and study on mechanism[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2014, 14(18): 3401-3404.
- [18] 解双陆, 柳文媛. 抑肝散对神经系统疾病作用的研究进展[J]. *今日药学*, 2013(3): 181-185.
Xie Shuanglu, Liu Wenyan. Research progress on the effect of anti liver powder on nervous system diseases[J]. *Pharmacy Today*, 2013(3): 181-185.
- [19] Tateno M, Ukai W, Ono T, et al. Neuroprotective effects of Yi-Gan San against beta amyloid-induced cytotoxicity on rat cortical neurons[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008, 32(7): 1704-1707.
- [20] Fujiwara H, Takayama S, Iwasaki K, et al. Yokukansan, a traditional Japanese medicine, ameliorates memory disturbance and abnormal social interaction with anti-aggregation effect of cerebral amyloid β proteins in amyloid precursor protein transgenic mice[J]. *Neuroscience*, 2011, 180: 305-313.
- [21] 张杰, 谢映红. 独活对痴呆大鼠脑组织中炎性细胞因子的影响[J]. *中医药学报*, 2015, 43(1): 27-29.
Zhang Jie, Xie Yinghong. Effect of Angelica on inflammatory cytokines in the brain tissue of rats with dementia[J]. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*, 2015, 43(1): 27-29.
- [22] 赵娟. 京尼平苷对鱼藤酮诱导的原代神经细胞损伤的保护作用[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
Zhao Juan. The protective effect of geniposide on primary cultured nerve cell damage induced by rotenone[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2014.
- [23] Li F, Dong H X, Gong Q H, et al. Icarin decreases both APP and A β levels and increases neurogenesis in the brain of Tg2576 mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 29-35.
- [24] Caccamo A, De Pinto V, Messina A, et al. Genetic reduction of mammalian target of rapamycin ameliorates Alzheimer's disease-like cognitive and pathological deficits by restoring hippocampal gene expression signature[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34(23): 7988-7998.
- [25] Durk M R, Han K, Chow E C Y, et al. $1\alpha, 25$ -Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid- β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34(21): 7091-7101.
- [26] Omura T, Omura K, Tedeschi A, et al. Robust axonal regeneration occurs in the injured CAST/Ei mouse CNS[J]. *Neuron*, 2015, 86(5): 1215-1227.
- [27] Check E. Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug[J]. *Nature*, 2002, 415(6871): 462-462.
- [28] 尹雅菲, 童贻刚, 庆宏. 阿尔兹海默症的诊断与治疗研究进展[J]. *生物技术通讯*, 2013(2): 276-279.
Yin Yafei, Tong Yigang, Qing Hong. Progress in the treatment of Alzheimer's Disease[J]. *Letters in Biotechnology*, 2013(2): 276-279.
- [29] Montagne A, Barnes S R, Sweeney M D, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus[J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 296-302.

Progress in pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease

ZHANG Heao, QING Hong

School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by two pathological hallmarks: β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles. It is the most common type of dementia and a common disease of the elderly. The pathogenesis of AD is related to multiple risk factors, pathways and molecular mechanisms. Because AD is a disease that is currently widespread in the elderly, it is essential to figure out pharmaceutical strategy for AD in order for aged people to get healthy and quality life. There is no treatment method that can completely cure AD right now, but there are various treatment strategies. This article reviews briefly the past and recent important findings of pathogenesis and treatment strategies of AD.

Keywords Alzheimer's disease; pathogenesis; amyloid β peptide ; tau protein; treatment methods; treatment medicine

(责任编辑 田恬)